

[First Hit](#) [Previous Doc](#) [Next Doc](#) [Go to Doc#](#)



Generate Collection

Print

L5: Entry 10 of 19

File: JPAB

Oct 20, 1992

PUB-NO: JP404295430A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 04295430 A

TITLE: CARCINOSTATIC AGENT

PUBN-DATE: October 20, 1992

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

KAWADA, IZUMI

NAGAKURA, AKIRA

KUMAMOTO, HIROYASU

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TAKASAGO INTERNATL CORP

APPL-NO: JP03082874

APPL-DATE: March 25, 1991

INT-CL (IPC): A61K 35/78

ABSTRACT:

PURPOSE: To provide a carcinostatic agent having an excellent carcinostatic activity, exhibiting no adverse action, and readily and inexpensively produced and supplied.

CONSTITUTION: A carcinostatic agent contains a precipitate as an active ingredient, the precipitate being obtained by extracting the fruit core skin of a plant belonging to the family, Juglandaceae, the genus, Carya, such as a kind of the Carya, Success or Stewart, with a solvent comprising water, an alcohol, acetone or a mixture thereof, especially the water or ethanol, and subsequently heating the obtained extract at 80-130°C, preferably 90-120°C, preferably under an acidic condition of pH \leq 2, especially \leq 1, for 0.5-5hr, preferably 1-3hr. The carcinostatic agent can be administered as any of preparations such as injection, peroral preparation, mixed solution for infusion or rectal administration in the form of a suppository. The dose is 40-1000mg in the oral administration or 15-350mg in the parenteral administrations once to several times, divided into several portions a day.

COPYRIGHT: (C) 1992, JPO&Japio

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-295430

(43) 公開日 平成4年(1992)10月20日

(51) Int.Cl.⁵

A 6 1 K 35/78

識別記号

ADU C 7180-4C

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平3-82874

(22) 出願日 平成3年(1991)3月25日

(71) 出願人 000169466

高砂香料工業株式会社

東京都港区高輪3丁目19番22号

(72) 発明者 川田 泉

東京都大田区蒲田5-36-31 株式会社高

砂リサーチ、インステイテュート内

(72) 発明者 長倉 晟

東京都大田区蒲田5-36-31 株式会社高

砂リサーチ、インステイテュート内

(72) 発明者 隈元 弘康

東京都大田区蒲田5-36-31 株式会社高

砂リサーチ、インステイテュート内

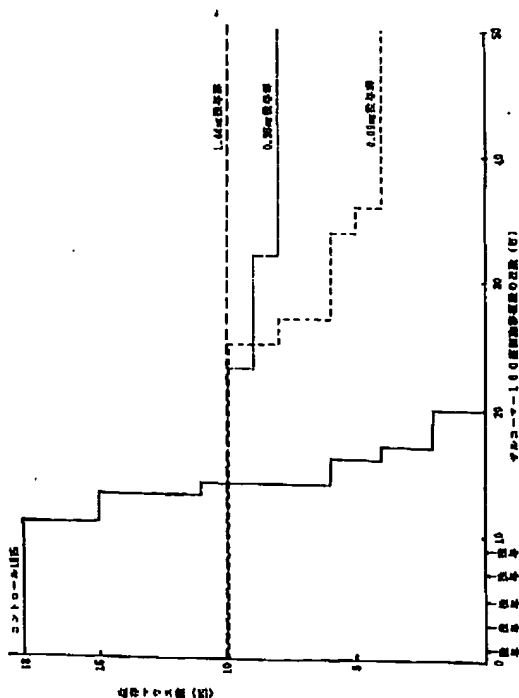
(74) 代理人 弁理士 久保田 藤郎

(54) 【発明の名称】 制癌剤

(57) 【要約】

【構成】 クルミ科ベカン属に属する植物の核皮を極性溶媒で抽出処理し、得られた抽出物を酸性条件下で加熱処理して得られる沈澱物を有効成分とする制癌剤。

【効果】 本発明により提供される制癌剤は、優れた制癌作用を有し、かつ副作用が少なく、しかも容易にかつ安価に製造、供給することができ、産業上の利益に資するところが大きい。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 クルミ科ペカン属に属する植物の核皮を極性溶媒で抽出処理し、得られた抽出物を酸性条件下で加熱処理して得られる沈澱物を有効成分とする制癌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は制癌剤に関し、詳しくは優れた制癌作用を有し、かつ副作用が少なく、しかも容易かつ安価に製造、供給され得る新規な制癌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、癌の化学療法剤、いわゆる制癌剤には、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗生剤及び植物アルカロイド剤等の製剤がある。また、近年では、種々の生理活性を有する植物エキスのうちに制癌作用を有するものが見出されており、これら植物エキスが制癌剤として実用化されつつある。例えば、本発明の制癌剤において有効成分の原料であるクルミ科ペカン属に属する植物については、特開平2-172922号公報に、該植物の果実の殻からアルカリ水により抽出した多糖類を含む抽出物を有効成分とする抗エイズウイルス剤及び抗癌剤が

開示されている。
【0003】また、ペカン属と同じクルミ科に属する植物を由来とする成分の制癌作用としては、前記した特開平2-172922号公報に、クルミ属に属する植物の果実の殻からアルカリ水により抽出した多糖類を含む抽出物についての開示がある他、特開昭63-203625号公報に、くるみの葉及び／又は果皮からの抽出物を有効成分とする5 α -リダクターゼ阻害剤が開示されており、前立腺ガン等に有効であると記載されている。Bhargava, Umesh C.ら; J. Pharm. Sci., 57 [10] (1968) pp.1674~1677には、クルミ属に属するJuglans nigra (黒くるみ) の抽出成分の制癌作用が報告されている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上述したように、これまでに各種制癌剤が提案されているが、いずれもまだ多くの問題を抱えている。例えば、強い制癌作用を示すが抗菌作用をも示すものは、癌細胞にのみ特異的な親和性を示すものでないために、一般に毒性が強い等、副作用のあるものが多く、実際に使用する場合に多大の制約を受けるという問題がある。そこで、優れた制癌作用を有し、かつ副作用の少ない制癌剤の開発が強く望まれている。また、制癌剤を大量に製造するにあたっては、容易にかつ安価に製造、供給されることが要求されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】このような実状において、本発明者らはクルミ科ペカン属に属する植物の果実のうち、食用部から除かれ通常破棄される部分である核皮の成分に着目し、その薬理作用について鋭意検討した結果、該核皮を極性溶媒で抽出処理し、得られた抽出物

を酸性条件下で加熱処理して得られる沈澱物が、種々の癌細胞に対して優れた制癌作用を有し、しかも抗菌作用を示さず、副作用が極めて少ないことを見出し、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明はクルミ科ペカン属に属する植物の核皮を極性溶媒で抽出処理し、得られた抽出物を酸性条件下で加熱処理して得られる沈澱物を有効成分とする制癌剤を提供するものである。

【0007】本発明の制癌剤の有効成分の原料であるクルミ科(Juglandaceae)ペカン属(*Carya*)に属する植物としては、ペカン(*Carya illinoensis*又は*C. Pecan*とも言う)の各品種、サクセス、スチュアート等が挙げられる。これらは、クルミに似た果実となり、熟すと果皮が4つに裂けて核が出る。この核の中の仁は食用とされており、脂肪・カロリーに富み、特にアメリカで愛好されている。核の食用部を除く核皮(殻)の部分は通常廃棄されているが、本発明の制癌剤の有効成分は該核皮を原料とするものである。原料としては通常、市販品の殻つきペカンを用いればよい。

【0008】次に、本発明の制癌剤の有効成分の製造法について説明する。まず、上記核皮を粉砕し、極性溶媒で抽出処理を行う。ここで用いる極性溶媒としては、水；メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類；アセトンあるいはこれらの混合溶媒等が挙げられ、特に好ましくは水又はエタノールもしくはこれらの混合溶媒が挙げられる。溶媒量、抽出温度及び抽出時間については、特に限定されないが、好ましくは原料の乾燥重量の約5~10倍量の溶媒を用い、室温で、約24~120時間、さらに好ましくは約48~74時間抽出するのがよい。こうして得られる抽出液を減圧濃縮、凍結乾燥等を行うことにより目的とする抽出物を得る。

【0009】次いで、得られた抽出物を酸性条件下で加熱処理して沈澱物を得る。酸性条件としては、好ましくはpH2以下、より好ましくは抽出物の水溶液に塩酸等の酸を加えてpH約1とする。加熱処理の温度は80~130℃、好ましくは90~120℃、また加熱時間は0.5~5時間、好ましくは1~3時間である。加熱処理後、放冷放置、次いで遠心分離等により得られる沈澱部を洗浄、凍結乾燥等を行うことにより、目的とする有効成分を得る。こうして得られる成分は水に難溶で、エタノール等の親水性有機溶媒には可溶である。

【0010】本発明の有効成分は、皮下、筋肉もしくは静脈注射剤；散剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、液剤等の経口投与剤；輸液混合剤または坐剤による直腸投与等のいずれの方法によっても投与することができる。また、その投与量は、疾患の程度によっても異なるが、通常体重約50kgの成人において、経口投与の場合40~1,000mg、非経口投与の場合15~350mgを1日1回~数回に分けて投与するのが好適である。

【0011】本発明の有効成分は、前記したように、水に難溶であるのでそれに応じた慣用の製剤法により調製され、投与される。例えば、前記有効成分をポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、レシチン等の乳化剤を用いて注射用蒸留水に乳化させるか、あるいはソルビットシロップ、メチルセルロース等の懸濁化剤を用いて懸濁させ、注射する。経口投与用の散剤、錠剤、カプセル剤又は顆粒剤は、前記有効成分をデンプン、乳糖、マンニトール等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤；その他必要に応じて湿潤剤等を適宜組み合わせる。経口用液剤は、水性又は油性懸濁化剤、溶液、シロップ、その他であってよい。坐剤は、カカオ脂、ラウリン脂、ポリエチレングリコール等の基剤を用いて処方する。

【0012】

【作用】以下、本発明の制癌剤の有効成分の具体的な製造例を記載し、次いでその薬理作用及びその他生理活性について試験した結果を示す。

(有効成分の製造例) 市販のペカンから食用部を除いた核皮粉砕物120gを50%エタノール水溶液1リットル*

10

20

*ル中に浸漬し、室温下にて48時間抽出処理を行った後、ろ紙を用いてろ過し、抽出液950mlを得た。得られた抽出液を40℃で減圧濃縮し、更に凍結乾燥を行い、褐色の粉末5.4g(収率4.5%)を得た。

【0013】次いで、得られた粉末5gを蒸留水200mlに溶解し、1N塩酸を徐々に加えてpHを1.0に調整した。この溶液を100℃で2時間加熱後放冷し、4℃下にて1昼夜放置した。しかる後、遠心分離を行い、得られた沈澱部を蒸留水200mlで3回洗浄後、凍結乾燥を行い、暗褐色の粉末320mg(抽出物に対する収率6.4%、核皮に対する収率0.29%)を得た。

【0014】尚、前記した従来技術の特開平2-172992号公報に記載のペカン属に属する果実の殻からアルカリ水により抽出した多糖類を含む抽出物(以下、「従来技術の多糖類」と略記する。)を、当該公報に記載されている実施例に基づいて取得し、本発明の有効成分との物性の違いを水及びエタノールに対する溶解性及び赤外線吸収スペクトルから比較した結果を表1に示す。

【0015】

【表1】

供試物質	溶解性		赤外線吸収スペクトル 主吸収波長 (単位: cm^{-1})
	水	エタノール	
従来技術の多糖類	可溶	不溶	3,200
本発明の有効成分	難溶	可溶	1,450, 1,610, 3,370

【0016】表1に示したように、物性の明らかな違いが認められ、同じペカン属の果実の殻(核皮)を由来とするものであっても、本発明の有効成分は、従来技術の多糖類とは異なる物質であることが明らかである。

【0017】(薬理試験)

① in vitro

マウスマクロファージ由来株化癌細胞J-774-1(以下、J-774-1と略記する。)、マウス線維芽細胞由来株化癌細胞L-929(以下、L-929と略記する。)及びヒト前骨髄性白血病細胞由来株化細胞HL-60(以下、HL-60と略記する。)の3種の樹立系癌細胞に対する細胞障害活性を調べた。すなわち、各種癌細胞を各々細胞数 1×10^5 個/mlとなるように、10%ウシ胎児血清を含むRPMI(Roswell Park Memorial Institute)1640培地に懸濁した液を細胞培養用96穴マイクロプレート中に90 μ lずつ分注し

30

40

た。次いで、これに前記の製造例で得た有効成分を最少量のエタノールに溶解し生理食塩水で希釈して所定濃度溶液としたものを10 μ lずつ加えて、炭酸ガス培養器内で5%CO₂、37℃の条件下で72時間培養した後、検鏡により観察した。細胞に形態変化が生じているか、又は死滅しているかを観察することにより、最小発育阻止濃度(minimum inhibitory concentration、以下、MICと略記する。)を測定し、 $\mu\text{g/ml}$ で示した。尚、比較例として、前記製造例において酸性条件下で加熱処理する前に収率4.5%で得た、極性溶媒抽出物である褐色粉末(以下、「比較成分」と略記する。)について同様の試験を行った。以上の結果を表2に示す。

【0018】

【表2】

樹立系癌細胞の種類	MIC ($\mu\text{g/ml}$)	
	本発明の有効成分	比較成分
J-774-1	1.6	6.3
L-929	25	50
HL-60	3.1	12.5

5

【0019】表2に示したように、いずれの癌細胞に対しても、本発明の制癌剤の有効成分は比較成分よりも優れた細胞障害活性を有することが明らかである。

【0020】② in vivo

ICR系マウス (Crj:CD-1, Charles River Japan Inc., 5週齢、雄、体重15~20g) の腹腔内に5×10⁵個のザルコーマ-180 (Sarcoma-180) 腹水癌細胞を移植し、その後、検体を1日目(移植から24時間後)、3日目、5日目、7日目、9日目の計5回腹腔内に投与し、50日間の生存数をみた。検体は前記の製造例で得た有効成分及び比較例として前記の比較成分を最*

6

*少量のエタノールに溶解し、生理食塩水で希釈し所定濃度溶液に調整したものを用いた。対照群(生理食塩水投与群)は18匹とし、検体投与群は一群10匹とした。

【0021】本発明の有効成分の延命効果を生存マウスの数より図に示すと、図1のようになった。図1より、対照群が全て11~20日後に死亡するのに対して、本発明の有効成分投与群には全て優れた延命効果が現れていることが明らかである。また、本発明の有効成分と比較成分の結果を統計的にまとめ表3に示す。

【0022】

【表3】

検体*	投与量 (mg/マウス/日)	平均生存 日数	対照群に対する 延命率(%)	50日後の 生存数	制癌 効果
A	0	14.5	100	0	—
B	1.44	50.0	>344	10	+++
	0.36	45.5	>313	8	++
	0.09	37.4	>257	4	+
C	2.8	47.8	>329	9	++
	1.72	42.6	>293	6	++
	0.18	36.8	>253	3	+

*A:対照群, B:本発明の有効成分, C:比較成分

【0023】表3に示したように、本発明の制癌剤の有効成分は比較成分の約2分の1の投与量で同等以上の延命効果を示し、優れた制癌効果を有することが明らかである。

【0024】米国国立癌研究所(NCI)では、合成物質の場合、延命率120%以上、天然物の場合、130%以上であるならば、制癌効果有効と定めている(「癌と化学療法」、14[1](昭和62年)p.231)。表3に示したように、本発明の制癌剤の有効成分は、どの投与群においてもこの基準値を上回っているため、制癌効果は明らかである。

【0025】(抗菌性試験)前記の製造例で得た有効成分について、拡散法による抗菌性試験を常法(K.E.Cooper, "Analytical Microbiology" (1983) Academic Press, p.1)に従って行った。使用した菌は、枯草菌(Bacillus subtilis)、黄色ぶどう球菌(Staphylococcus aureus)、マイクロコッカス ルテウス(Micrococcus luteus)、大腸菌(Escherichia coli)、シュードモナス アエルギノーサ(Pseudomonas aeruginosa)及びカンジダ トロピカリス(Candida tropicalis)の6種である。これらの菌に対して、本発明の制癌剤の有効成分は阻止円が現れず、抗菌性を示さないことが明らかである。

【0026】(急性毒性試験)12匹のICR系マウス(5週齢、雄、体重15~20g)に前記の製造例で得た有効成分を腹腔内投与したときのLD₅₀は500mg/kgであり、本発明の有効成分の毒性は極めて弱いことが明らかである。

【0027】

【実施例】以下、実施例を掲げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1 注射剤

前記の製造例で得た有効成分	100mg
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	500mg
注射用蒸留水	適量

全量 10ml
上記処方に従い、常法により注射剤を調製し、1アンブル2mlずつ充填した。

【0028】実施例2 錠剤

前記の製造例で得た有効成分	100mg
D-マンニトール	150mg
結晶セルロース	50mg
パレイショデンプン	28mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	16mg
タルク	4mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

全量 350mg
上記成分を常法に従って混和し、60メッシュの金網を通して粒度を調整した後、打錠機を用いて錠剤1個を製造した。

【0029】実施例3 カプセル剤

7

前記の製造例で得た有効成分	100mg
トウモロコシデンブ	150mg
タルク	80mg
ステアリン酸マグネシウム	30mg

全量	360mg
----	-------

上記成分を充分混和し、60メッシュの金網を通して粒度を調整した後、ゼラチンカプセルに充填してカプセル剤1個を製造した。

【0030】実施例4 坐剤

前記の製造例で得た有効成分	125mg
カカオ脂	875mg

全量	1,000mg
----	---------

カカオ脂を50℃で加熱溶解し、これに前記の製造例で得た有効成分を加えて均一にし、次いでコンテナの中に流し込み冷却固化させて坐剤1個を製造した。

【0031】

8

【発明の効果】以上のように、本発明の制癌剤の有効成分は強い制癌効果を有し、優れた延命効果を示す一方、抗菌作用は示さず、しかも急性毒性も低いものである。よって、本発明の制癌剤は、優れた制癌作用を有し、かつ副作用の少ないものであり、前記の課題を解決するものである。また、本発明の有効成分は、天然物、具体的には食用に供される植物の果実の通常破棄する部分を原料とし、安価にかつ容易に抽出、製造することができるので、大量に供給する上で有利である。以上のように多くの優れた特性を有する本発明の制癌剤は、産業上の利益に資するところが大い。

10

【0032】

【図面の簡単な説明】

【図1】 ザルコーマ-180腹水癌細胞移植マウスに対する本発明の制癌剤の有効成分の延命効果を示すものである。

【図1】

